

Pharmakologische Besonderheiten ausgewählter Antikonvulsiva (Antiepileptika, AED)

Eine moderne Epilepsiebehandlung ohne den Einsatz antiepileptisch wirkender Medikamente ist heute nicht mehr denkbar. Die Ziele sind dabei durch Verminderung der Anfallsfrequenz die Lebensqualität weitgehend zu verbessern und Spätfolgen zu vermeiden. Antiepileptika können, wie jedes Medikament, nur optimal wirken, wenn am Zielort die Wirkdosis erreicht und aufrechterhalten wird. Die Zieldosis hängt dabei von dem Verhältnis zwischen klinischer Wirksamkeit und Verträglichkeit (Nebenwirkungen) ab.

Indikation zur Spiegelkontrolle

Im Falle einer Antikonvulsiva-Therapie wird eine Bestimmung der Wirkstoffkonzentration im Blut angeraten bei:

- Nebenwirkungen
- fehlendem Therapieerfolg
- Problemen mit der Patienten-Compliance
- Kombinationstherapie

Viele Antiepileptika führen zu Interaktionen mit anderen Medikamenten. Durch Enzyminduktion bzw. -inhibition wird die Biotransformation anderer Pharmaka (auch Antikonvulsiva) beschleunigt oder gehemmt. Diese Ungleichheiten in der Metabolisierung können zu unterschiedlichem Medikamentenspiegel im Blut bei einzelnen Patienten und damit verbundenen Über- oder Unterdosierungen führen.

Empfohlener Kontrollzeitpunkt

Medikamentenspiegel sollten prinzipiell zu festen Zeitpunkten bestimmt werden. Praktisch bedeutet dies, dass die Blutabnahme unmittelbar vor erneuter Medikamenteneinnahme erfolgt (Talspiegel). Bei Therapiebeginn und nach Änderungen in der Medikation muss das Erreichen des steady state (Fließgleichgewicht) - die Aufsättigungsphase - abgewartet werden, bevor die Blutspiegel aussagefähig sind. Ein steady state ist immer dann erreicht, wenn die Blutkonzentration des Wirkstoffes im Gleichgewicht mit der Konzentration am Rezeptor steht. Dieses wird in der Regel **nach Ablauf von fünf Halbwertszeiten** des verabreichten Medikamentes erreicht.

Pharmazeutische Gruppen der AED

Zu den Antikonvulsiva zählen u.a. die Wirkstoffe Carbamazepin, Ethosuximid, Gabapentin, Lamotrigin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Sultiam, Topiramamat und Valproinsäure.

Biochemische Wirkung der AED

Antiepileptika entfalten verschiedene Wirkungen an Ionenkanälen und Rezeptoren. Gegenwärtig wird nach vier Hauptwirkungen unterschieden:

- Neurone, die den Transmitter Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) verwenden, wirken hemmend im zentralen Nervensystem und können eine Ausbreitung epileptischer Anfälle einschränken. Steigerung der GABA-vermittelnden Hemmung / Wirkung am GABA-Rezeptor und dadurch auch Beeinflussung der Cl-Ströme z.B. **Phenobarbital, Primidon, Valproinsäure, Topiramamat**
- Blockierung der Glutamatströme – z.B. **Topiramamat, Lamotrigin**
- Werden spannungsabhängige Natriumkanäle blockiert, lässt sich eine wiederholte Entladung von Neuronen unterdrücken. Reduktion des Na⁺- Einstromes – z.B. **Valproinsäure, Lamotrigin, Phenytoin, Topiramamat, Carbamazepin, Oxcarbazepin**
- Calciumkanäle im Thalamus erzeugen Ströme, die als Schrittmacher von Erregungen gelten, welche wiederum eng an generalisierte Epilepsien gekoppelt sind Blockierung der Kanäle – z.B. **Ethosuximid, Valproinsäure**

Dabei wirken einige Antiepileptika vermutlich über mehrere Mechanismen. Nicht alles ist derzeit vollständig geklärt.

Analytik

Außer bei Valproinsäure wird die Messung mit der HPLC (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie) durchgeführt. Diese erlaubt eine spezifische Diagnostik der Muttersubstanz sowie der wirksamen Metabolite, was mit den Enzymimmunoassays unmöglich ist.

In der nachfolgenden Tabelle sind neben empfohlenen Wirkspiegeln, toxischen Bereichen, wirksamen Metaboliten, auch pharmakogenetische Aspekte aufgeführt. Für weitere Informationen zur Genetik der Entgiftung und Medikamentenverstoffwechslung verweisen wir auf unsere Diagnostik-Information zu diesem Thema (Nr. 28-905).

Material

(für Wirkstoffbestimmung)	Serum(frisch, gekühlt)
(für Pharmakogenetik)	EDTA-Blut

Literatur

- Estler, C.-J.: Pharmakologie und Toxikologie. 5. überarb. Aufl., Schattauer Verlag
- Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 800 drugs and other xenobiotics. Pharmazie 58 (2003)

Wirkstoff	Therap. Bereich <u>Toxischer Bereich</u>	Max. Serumkonzentration nach	Eliminationshalbwertszeit	Wirksame Metabolite / Therap. Bereich (Eliminationshalbwertszeit)	einige mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten	Empfohlene pharmakogenetische Diagnostik (Material: EDTA-Blut)
Carbamazepin (CBZ)	4–10 mg/l <u>toxisch > 10 mg/l</u>	8–12 h	24–48 h	Carbamazepinepoxid / 0,2–2 mg/l (5– 4 h)	Wirkungsverminderung anderer AED, oraler Kontrazeptiva, Steroide, Theophyllin, einige Antibiotika	CYP2C19, CYP1A2
Ethosuximid (ESM)	40–100 mg/l <u>toxisch > 150 mg/l</u>	1–7 h	50–68 h (Erw.) 16–35 h (Kinder)	keine aktiven Metabolite	Wirkungsverminderung VPA	zur Zeit keine
Gabapentin (GBP)	2–10 mg/l	2–3 h	5–7 h	keine aktiven Metabolite	In Kombination mit anderen AED Wirkungsverminderung oraler Kontrazeptiva	zur Zeit keine
Lamotrigin (LTG)	1–5 mg/l (Erw.) 5–14 mg/l (Kinder) <u>toxisch > 15 mg/l</u>	1–3 h	14–50 h	keine aktiven Metabolite	Wirkungsverminderung PHT, CBZ, Barbituraten; erfährt selbst Wirkungsverstärkung durch VPA	zur Zeit keine
Oxcarbazepin (OXC)	< 3 mg/l	1 h	1–2,5 h	10-OH-Carbazepin / 5–30 mg/l (8–10 h)	Wirkungsverstärkung VPA und PHT; Wirkungsverminderung oraler Kontrazeptiva	zur Zeit keine
Phenobarbital (PB)	10–40 mg/l <u>toxisch > 40 mg/l</u>	6–18 h	72–96 h	keine aktiven Metabolite	Wirkungsverminderung anderer AED und oraler Kontrazeptiva; erfährt selbst Wirkungsverstärkung durch CBZ, VPA, PHT	CYP2C9, CYP2C19
Phenytoin (PHT)	10–20 mg/l (Erw.) 6–14 mg/l (Kinder) <u>toxisch > 20 mg/l</u>	3–12 h	15–24 h	keine aktiven Metabolite	Wirkungsverminderung anderer AED, oraler Kontrazeptiva, Steroide, Theophyllin, Antibiotika; erfährt selbst Wirkungsverstärkung durch Sultiam, Isoniazid	CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6
Primidon (PRM)	5–15 mg/l <u>toxisch > 15 mg/l</u>	2–4 h	3–12 h	Phenobarbital /10–40 mg/l <u>toxisch > 40 mg/l (72–96 h)</u>	Wirkungsverminderung anderer AED, oraler Kontrazeptiva; erfährt selbst Wirkungsverstärkung oder -verminderung durch CBZ , aktiver Metabolit PB aber erhöht	CYP2C9, CYP2C19
Sultiam	6–10 mg/l (Erw.) 1–5 mg/l (Kinder) <u>toxisch > 12 mg/l</u>	k. A.	3–30 h	keine aktiven Metabolite	Wirkungsverstärkung PHT	k. A.
Topiramamat (TPM)	1–10 mg/l	2–4 h	20–30 h	keine aktiven Metabolite	Wirkungsverminderung PHT, CBZ, VPA und oraler Kontrazeptiva	CYP2C19
Valproinsäure (VPA)	50–100 mg/l <u>toxisch > 150 mg/l</u>	1–4 h	8–15 h	keine aktiven Metabolite	Wirkungserhöhung PB, LTG; erfährt selbst Wirkungsverminderung durch ESM	zur Zeit keine